

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 188

COMITE DE EXPERTOS EN DROGAS TOXICOMANIGENAS

Décimo informe

	Página
1. Notificaciones	3
2. Actividad de los organismos internacionales competentes en materia de estupefacientes	7
3. Acción toxicomanígena, estructura química y fiscalización	9
4. Investigaciones sobre toxicomanía	11
5. Transporte de estupefacientes en los botiquines de las aeronaves que hacen vuelos internacionales	12
6. Proyecto de Convención Unica sobre Estupefacientes	13
Anexo : Ensayo de disociación del poder analgésico, de otras propiedades semejantes a las de la morfina y de la aptitud para provocar dependencia física	16

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

PALAIS DES NATIONS

GINEBRA

1960

**COMITE DE EXPERTOS
EN DROGAS TOXICOMANIGENAS**

Ginebra, 19-24 de octubre 1959

Miembros :

- Dr. N. B. Eddy, Chief, Section on Analgesics, Laboratory of Chemistry, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, National Institutes of Health (Public Health Service), Bethesda, Md., Estados Unidos de América
- Dr. L. Goldberg, Profesor encargado de investigaciones sobre el alcohol y los analgésicos, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia (*Presidente*)
- Dr. H. Isbell, Director, Addiction Research Center, National Institute of Mental Health, United States Public Health Service Hospital, Lexington, Ky., Estados Unidos de América (*Vicepresidente*)
- Dr. G. Joachimoglu, Profesor jubilado de Farmacología ; Ex-Presidente del Consejo Superior de Sanidad, Ministerio de Asistencia Social, Atenas, Grecia
- Dr. J. La Barre, Professeur de Pharmacologie, Faculté de Médecine et Pharmacie de l'Université libre de Bruxelles, Bruselas, Bélgica
- Sr. J. R. Nicholls, CBE., DSc., formerly Deputy Government Chemist, Londres, Inglaterra, (*Relator*)
- Dra. V. V. Vassilieva, Profesora de Farmacología, Segundo Instituto de Medicina de Moscú, Unión Soviética
- Dr. V. Zapata Ortiz, Profesor de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de San Marcos, Lima, Perú

Representante de las Naciones Unidas :

- Dr. A. Lande, Jefe de Sección, División de Estupefacientes, Naciones Unidas, Ginebra

Representante del Comité Central Permanente del Opio y del Organismo de Control de Estupefacientes :

- Sr. L. Arzenwiler, Secretario de ambos organismos, Ginebra

Secretario :

- Dr. H. Halbach, Jefe del Servicio de Drogas Toxicomanígenas, OMS

COMITE DE EXPERTOS EN DROGAS TOXICOMANIGENAS

Décimo informe *

El Comité de Expertos en Drogas Toxicomanígenas se reunió en Ginebra del 19 al 24 de octubre de 1959.

En nombre del Director General de la Organización Mundial de la Salud, el Dr. N. I. Grashchenkov, Subdirector General, declaró abierta la reunión y dio la bienvenida a los miembros del Comité, al Representante del Secretario General de las Naciones Unidas y al del Comité Central Permanente del Opio y del Organo de Control de Estupefacientes. Se eligió Presidente al Dr. L. Goldberg, Vicepresidente al Dr. H. Isbell y Relator al Sr. J. R. Nicholls.

1. Notificaciones

1.1 *Alilprodina*¹

Respecto de la notificación presentada por el Gobierno de los Estados Unidos de América, el Comité ha llegado a la conclusión de que la alilprodina 1) surte efectos semejantes a los de la morfina, y 2) suprime los fenómenos de abstinencia en los casos de morfinomanía declarada. Así se desprende de los ensayos practicados en monos, cuyos resultados, según indican experiencias anteriores, concuerdan con los obtenidos en el hombre. Por consiguiente, siempre que los resultados observados en el mono sean

* En el curso de su 25ª reunión, el Consejo Ejecutivo adoptó la siguiente resolución:

El Consejo Ejecutivo

1. TOMA NOTA del décimo informe del Comité de Expertos en Drogas Toxicomanígenas;
2. TOMA NOTA de las disposiciones adoptadas por el Director General en cumplimiento de la resolución WHA7.6 respecto de las notificaciones transmitidas al Secretario General de las Naciones Unidas;
3. DA LAS GRACIAS a los miembros del Comité por la labor realizada;
4. AUTORIZA la publicación del informe; y
5. PIDE al Director General que dé traslado del informe al Secretario General de las Naciones Unidas.

(Resolución EB25.R74 *Act. of. Org. mund. Salud*, 1959, 91, 99)

¹ Denominación común internacional propuesta para la 3-alil-1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina

concluyentes, pueden considerarse como indicio de los efectos probables en el hombre. Teniendo en cuenta, por otra parte, que la estructura química de la alilprodina guarda íntima relación con la de otras drogas de notoria acción toxicomanígena, como por ejemplo la alfaprodina y la alfameprodina, es opinión del Comité que esa sustancia debe considerarse como una droga de efectos toxicomanígenos comparables a los de la morfina y que procede aplicarle, igual que a sus sales, el régimen establecido por la Convención de 1931 para las sustancias que se especifican en el artículo 1, párrafo 2, Grupo I. En consecuencia,

El Comité de Expertos en Drogas Toxicomanígenas

RECOMIENDA que se comunique al Secretario General de las Naciones Unidas su dictamen sobre la alilprodina y las sales de alilprodina.

1.2 *Bencetidina*¹

Respecto de la notificación presentada por el Gobierno del Reino Unido, el Comité ha llegado a la conclusión de que la bencetidina 1) surte efectos semejantes a los de la morfina, y 2) suprime los fenómenos de abstinencia en los casos de morfinomanía declarada. Así se desprende de los ensayos practicados en monos, cuyos resultados, según indican experiencias anteriores, concuerdan con los observados en el hombre. Por consiguiente, siempre que los resultados obtenidos en el mono sean concluyentes, pueden considerarse como indicio de los efectos probables en el hombre. Teniendo en cuenta, por otra parte, que la estructura química de la bencetidina guarda íntima relación con la de otras drogas de notoria acción toxicomanígena como la anileridina, es opinión del Comité que esa sustancia debe considerarse como una droga de efectos toxicomanígenos comparables a los de la morfina y que procede aplicarle, igual que a sus sales, el régimen establecido por la Convención de 1931 para las sustancias que se especifican en el artículo 1, párrafo 2, Grupo I. En consecuencia,

El Comité de Expertos en Drogas Toxicomanígenas

RECOMIENDA que se comunique al Secretario General de las Naciones Unidas su dictamen sobre la bencetidina y las sales de bencetidina.

1.3 *1-Ciclohexil-2,2-di-dietilaminometil-1-feniletano*

Se observó que en la notificación presentada por el Gobierno de Francia se hacía referencia a cierto parecido entre la estructura química de esa droga y la de la metadona. El Comité entiende que no es posible inferir de esa semejanza la analogía de las propiedades farmacológicas de ambas

¹ Denominación común internacional propuesta para el éster etílico del ácido 1-(2-benciloxietil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico

sustancias. Los demás datos presentados sobre el particular no fueron suficientes para fundar un dictamen y se acordó aplazar la decisión hasta que se dispusiera de la información necesaria.

1.4 *Furetidina*¹

Respecto de la notificación presentada por el Gobierno del Reino Unido, el Comité ha llegado a la conclusión de que la furetidina 1) surte efectos semejantes a los de la morfina y 2) suprime los fenómenos de abstinencia en los casos de morfinomanía declarada. Así se desprende de los ensayos practicados en monos, cuyos resultados, según indican experiencias anteriores, concuerdan con los observados en el hombre. Por consiguiente, siempre que los resultados obtenidos en el mono sean concluyentes, pueden considerarse como indicio de los efectos probables en el hombre. Teniendo en cuenta por otra parte, que la estructura química de la furetidina guarda íntima relación con la de otras drogas de notoria acción toxicománigena, como la anileridina, es opinión del Comité que esa sustancia debe considerarse como una droga de efectos toxicománigenos comparables a los de la morfina y que procede aplicarle, igual que a sus sales, el régimen establecido por la Convención de 1931 para las sustancias que se especifican en el artículo 1, párrafo 2, Grupo I. En consecuencia,

El Comité de Expertos en Drogas Toxicománigenas

RECOMIENDA que se comunique al Secretario General de las Naciones Unidas su dictamen sobre la furetidina y las sales de furetidina.

1.5 *Levofenacilmorfano*²

Respecto de la notificación presentada por el Gobierno de los Estados Unidos de América, el Comité, considerando que el levofenacilmorfano 1) surte efectos semejantes a los de la morfina, 2) suprime los fenómenos de abstinencia en los casos de morfinomanía declarada y 3) no suprime la morfinomanía, entiende que debe considerarse esa sustancia como una droga toxicománigena comparable a la morfina y que procede aplicarle, igual que a sus sales, el régimen establecido por la Convención de 1931 para las sustancias que se especifican en el artículo 1, párrafo 2, Grupo I. En consecuencia,

El Comité de Expertos en Drogas Toxicománigenas

RECOMIENDA que se comunique al Secretario General de las Naciones Unidas su dictamen sobre el levofenacilmorfano y las sales de levofenacilmorfano.

¹ Denominación común internacional propuesta para el éster etílico del ácido 1-(2-tetrahydrofurfuriloxietil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico

² Denominación común internacional propuesta para el (—)-3-hidroxi-N-fenacilmorfano

1.6 *Metazocina*¹

Respecto de la notificación presentada por el Gobierno de los Estados Unidos de América, el Comité, considerando que la metazocina 1) surte efectos semejantes a los de la morfina, 2) suprime los fenómenos de abstinencia en los casos de morfinomanía declarada y 3) no suprime la morfinomanía, entiende que esa sustancia debe considerarse como una droga toxicomanígena comparable a la morfina y que procede aplicarle, igual que a sus sales, el régimen establecido por la Convención de 1931 para las sustancias que se especifican en el artículo 1, párrafo 2, Grupo I. En consecuencia,

El Comité de Expertos en Drogas Toxicomanígenas

RECOMIENDA que se comunique al Secretario General de las Naciones Unidas su dictamen sobre la metazocina y las sales de metazocina.

1.7 *Norlevorfanol*²

Respecto de la notificación presentada por el Gobierno de los Estados Unidos de América, el Comité, considerando que el norlevorfanol 1) surte efectos semejantes a los de la morfina, 2) suprime los fenómenos de abstinencia en los casos de morfinomanía declarada y 3) no suprime la morfinomanía, entiende que esa sustancia debe considerarse como una droga toxicomanígena comparable a la morfina y que procede aplicarle, igual que a sus sales, el régimen establecido por la Convención de 1931 para las sustancias que se especifican en el artículo 1, párrafo 2, Grupo I. En consecuencia,

El Comité de Expertos en Drogas Toxicomanígenas

RECOMIENDA que se comunique al Secretario General de las Naciones Unidas su dictamen sobre el norlevorfanol y las sales de norlevorfanol.

1.8 *Fenazocina*³

Respecto de la notificación presentada por el Gobierno de los Estados Unidos de América, el Comité, considerando que la fenazocina 1) surte efectos semejantes a los de la morfina, 2) suprime los fenómenos de abstinencia en los casos de morfinomanía declarada y 3) no suprime la morfinomanía, entiende que esa sustancia debe considerarse como una droga

¹ Denominación común internacional propuesta para la 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-3,6,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina (conocida también con el nombre de 2'-hidroxi-2,5,9-trimetil-6,7-benzomorfanol)

² Denominación común internacional propuesta para el (—)-3-hidroximorfinano

³ Denominación común internacional propuesta para la 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6,11-dimetil-3-fenil-2,6-metano-3-benzazocina (conocida también con el nombre de 2'-hidroxi-5,9-dimetil-2-fenil-6,7-benzomorfanol)

toxicomanígena comparable a la morfina y que procede aplicarle, igual que a sus sales, el régimen establecido por la Convención de 1931 para las sustancias que se especifican en el artículo 1, párrafo 2, Grupo I. En consecuencia,

El Comité de Expertos en Drogas Toxicomanígenas

RECOMIENDA que se comunique al Secretario General de las Naciones Unidas su dictamen sobre la fenazocina y las sales de fenazocina.

1.9 Piminodina¹

Respecto de la notificación presentada por el Gobierno de los Estados Unidos de América, el Comité, considerando que la piminodina 1) surte efectos semejantes a los de la morfina, 2) suprime los fenómenos de abstinencia en los casos de morfinomanía declarada y 3) no suprime la morfínomanía, entiende que esa sustancia debe considerarse como una droga toxicomanígena comparable a la morfina y que procede aplicarle, igual que a sus sales, el régimen establecido por la Convención de 1931 para las sustancias que se especifican en el artículo 1, párrafo 2, Grupo I. En consecuencia,

El Comité de Expertos en Drogas Toxicomanígenas

RECOMIENDA que se comunique al Secretario General de las Naciones Unidas su dictamen sobre la piminodina y las sales de piminodina.

2. Actividad de los organismos internacionales competentes en materia de estupefacientes

El Secretario hizo un breve resumen del informe sobre el 14° periodo de sesiones de la Comisión de Estupefacientes del Consejo Económico y Social;² de las resoluciones adoptadas en la materia por el Consejo Económico y Social;³ y de los últimos informes del Comité Central Permanente del Opio⁴ y del Organismo de Control de Estupefacientes.⁵

¹ Denominación común internacional propuesta para el éster etílico del ácido 1-(3-fenilaminopropil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico

² Naciones Unidas, Comisión de Estupefacientes (1959) *Informe sobre el 14° periodo de sesiones 27 de abril - 15 de mayo de 1959* - (Consejo Económico y Social. Documentos Oficiales : 28° periodo de sesiones. Suplemento N° 9), Ginebra (Documento E/3254 - E/CN.7/376)

³ Naciones Unidas, Consejo Económico y Social (1959) *Documentos Oficiales : 28° periodo de sesiones, 30 de junio - 31 de julio de 1959. Suplemento N° 1 : Resoluciones*, Ginebra, pág. 9 (Documento E/3290)

⁴ Naciones Unidas, Comité Central Permanente del Opio (1958) *Informe al Consejo Económico y Social sobre la actividad del Comité en 1958*, Ginebra (Documento E/OB/14)

⁵ Naciones Unidas, Organismo de Control de Estupefacientes (1958) *Evaluaciones de las necesidades mundiales de estupefacientes para 1959*, Ginebra (Documento E/DSB/16)

El Comité de Expertos tomó nota de varios extremos de interés, algunos de los cuales se examinan más adelante, y, en particular, de las dificultades que ocasiona para la aplicación del sistema de fiscalización internacional el retraso de algunos gobiernos en someter a fiscalización nacional los nuevos estupefacientes. La decisión de someter un medicamento a fiscalización nacional puede ser la primera indicación que tienen los médicos de sus efectos toxicomanígenos y cuando el uso del medicamento se generaliza rápidamente, como sucedió en el caso de la dextromoramida, los riesgos que puede presentar para la salud pública se agravan considerablemente por poco que se retrase esa indicación.

Respecto del abuso de los estupefacientes, el Comité ha observado que los criterios seguidos en la preparación de las estadísticas sobre toxicomanías varían de unos países a otros. Sería conveniente establecer ciertas bases comunes para la preparación de esas estadísticas, y completar los datos relativos a los casos de toxicomanía que se descubren por infracción de la legislación sobre estupefacientes o por cualquier otro medio, dando a conocer el número de personas a las que se prescribe el uso prolongado de determinadas drogas.

El Comité tomó nota de que algunas de las drogas sometidas a fiscalización internacional no habían entrado nunca en el comercio. Es sabido, en efecto, que en algunos casos los fabricantes han decidido no explotar comercialmente una droga cuando se ha llegado a la conclusión de que tiene actividad toxicomanígena. El número de esas sustancias puede aumentar en años venideros y la lista de drogas sometidas a fiscalización internacional resultaría demasiado larga si se incluyeran en ella productos sin importancia comercial, proceder que por otra parte podría ocasionar dificultades administrativas. Convendría para ciertos fines que las listas de drogas sujetas a fiscalización^{1, 2} se completaran con una relación puesta al día de las que verdaderamente se encuentran en el mercado, designadas por sus nombres usuales o por sus denominaciones comunes internacionales, con objeto de facilitar el trabajo de los servicios de inspección. Deberían constar en esa relación los nombres comerciales con que se vende cada sustancia y la naturaleza del producto a que corresponden (base, sal u otra preparación). Todos esos datos completarían los de la « Lista multilingüe de estupefacientes sometidos a fiscalización internacional »³ hasta que sea posible revisar este último documento.

El Comité ha tomado nota del creciente interés que suscitan las campañas en masa contra la opiomanía y desea hacer constar que esa toxico-

¹ Anexo al modelo de formulario establecido por el Comité Central Permanente del Opio para la comunicación de datos estadísticos

² Lista de drogas sujetas a fiscalización internacional que publica anualmente la División de Estupefacientes de las Naciones Unidas

³ Naciones Unidas (1958) *Lista multilingüe de estupefacientes sometidos a fiscalización internacional* (documento E/CN.7/341)

manía puede tratarse por métodos sencillos y de eficacia comprobada en distintas circunstancias.

3. Acción toxicomanígena, estructura química y fiscalización

En 1950 la Comisión de Estupefacientes del Consejo Económico y Social,¹ considerando que el rigor de la fiscalización debía ser distinto para los diferentes grupos de sustancias, pidió al Comité de Expertos que presentara en el quinto periodo de sesiones de la Comisión definiciones de los términos « toxicomanía », « drogas toxicomanígenas », « drogas que engendran hábito » y « estructura fundamental de una droga toxicomanígena », y que aclarase esas definiciones con referencias a drogas determinadas.

A. Definiciones

Las definiciones de « toxicomanía » y « habituación » propuestas en el segundo informe del Comité² fueron objeto de aclaración en el tercer informe³ y se revisaron en el séptimo.⁴

Esas definiciones han tenido cierta aceptación y han sido útiles pero, al formularlas, el Comité tuvo que fundarse en criterios heterogéneos y de interpretación difícil con objeto de que resultaran aplicables a las distintas drogas sujetas a fiscalización internacional. Aunque se cambiara el texto de las citadas definiciones para hacerlas específicamente descriptivas de los distintos tipos de toxicomanía, que suponen siempre un trastorno del comportamiento motivado por la administración de la droga, su empleo con fines de fiscalización seguiría planteando dificultades pues, desde el punto de vista de la fiscalización, el criterio fundamental es el peligro mayor o menor que representan para la colectividad esos trastornos del comportamiento.

B. Estructura química

Atendiendo el ruego de la Comisión, el Comité de Expertos declaró en su segundo informe⁵ que los conocimientos disponibles no permitían determinar a qué parte de la molécula podían atribuirse las propiedades

¹ Naciones Unidas, Comisión de Estupefacientes (1950) *Informe del cuarto periodo de sesiones (16 de mayo - 3 de junio de 1949)* - (Consejo Económico y Social, Documentos oficiales: noveno periodo de sesiones. Suplemento N° 9), Lake Success, New York, pág. 61 (Documento E/1361 - E/CN.7/186)

² *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1950, **21**, 7 (sección 6); *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1950, **21**, 6 (sección 6)

³ *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1952, **57**, 10 (sección 6.1); *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1952, **57**, 9 (sección 6.1)

⁴ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1957, **116**, 9 (sección 8)

⁵ *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1950, **21**, 8 (sección 6.4); *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1950, **21**, 7 (sección 6.4)

toxicomanígenas de una droga, aun cuando se supiera que ciertas drogas cuyas estructuras químicas presentaban rasgos importantes comunes provocaban tipos de toxicomanía hasta cierto punto iguales. En la época en que el Comité hizo esa declaración, podían citarse como casos de estructura común relacionada con la acción toxicomanígena los grupos de sustancias a que pertenecen la morfina, la petidina y la metadona. El Comité hizo constar que esos casos no eran únicos y que probablemente acabarían por obtenerse nuevas sustancias toxicomanígenas de estructura diferente. La obtención del dimenoxadol y de ciertos derivados del bencimidazol, por no citar más que dos ejemplos, ha venido a confirmar la suposición del Comité.

A ese respecto se dijo hace pocos años¹ que los analgésicos de efectos semejantes a los de la morfina tenían ciertos caracteres químicos en común con las drogas toxicomanígenas. Ulteriormente se han descubierto estructuras que tienen ambos tipos de actividad, pero que no presentan todos esos caracteres químicos comunes.²

Hay, por otra parte, motivos para pensar que el efecto analgésico y la acción toxicomanígena de una sustancia pueden modificarse en sentidos opuestos; se han obtenido, por ejemplo, sustancias de síntesis que presentan una gran actividad analgésica semejante a la de la morfina y propiedades toxicomanígenas atenuadas. Incluso se conocen sustancias superiores a la morfina por su poder analgésico, por sus efectos subjetivos de tipo morfínico, y por su eficacia para suprimir los fenómenos de abstinencia y para prevenirlos, cuando se las emplea en vez de la morfina en los casos de morfínomanía de manera que, si no se tuvieran en cuenta otros factores, podría llegarse a la conclusión de que esas sustancias se prestan más al abuso y encierran mayores peligros que la morfina. Por otra parte, la supresión brusca de las sustancias en cuestión (después de una sustitución o de una toxicomanía directa) produce un síndrome de abstinencia relativamente benigno. Como la intensidad de este síndrome es la única medida que puede usarse para evaluar la dependencia física, su benignidad puede considerarse indicio de un peligro menor de que se produzca esa dependencia en los casos de administración prolongada (véase el anexo, página 16),

C. Fiscalización

De lo dicho se desprende que la consideración primordial para decidir si una sustancia debe estar sujeta a fiscalización y para determinar el rigor de esa fiscalización es la probabilidad de que se cometan abusos peligrosos para la colectividad.

Ninguna definición, por descriptiva que sea, bastaría para decidir qué sustancias deben estar sujetas a fiscalización. Tampoco la estructura

¹ Eddy, N. B., Halbach, H. & Braenden, O. J. (1956) Relationship between analgesic action and addiction liability, *Bull. Org. mond. Santé - Bull. Wld Hlth Org.*, **14**, 353

² Eddy, N. B., (1959) *Chem. & Ind.*, **47**, 1462

química, en el estado actual de nuestros conocimientos, puede dar por sí sola una indicación suficiente. En ciertos grupos químicos, como el de la morfina, el de la petidina y el de la metadona, hay una o varias sustancias de efectos toxicomanígenos comprobados. Dentro de esos grupos, las estructuras químicas estrechamente relacionadas deberán considerarse como sospechosas, mientras no se haya probado sin lugar a dudas que no surten efectos toxicomanígenos. Hasta que eso ocurra, está justificada la adopción provisional de medidas de fiscalización.

Los investigadores están tratando de obtener diversas estructuras químicas de efectos semejantes a los de la morfina y de acción toxicomanígena más o menos acentuada. Será necesario evaluar en todos los casos el peligro que esas sustancias pueden presentar para la colectividad, teniendo en cuenta no sólo el riesgo de abusos sino las ventajas terapéuticas que su empleo pueda reportar. La Organización Mundial de la Salud podría determinar, por último, el grado de fiscalización necesario en función del riesgo que corre la colectividad.

4. Investigaciones sobre toxicomanía

El Comité ha encarecido en varias ocasiones la necesidad de investigar diferentes problemas relacionados con las toxicomanías. Para contribuir eficazmente al desempeño de las funciones señaladas a la Organización Mundial de la Salud en las convenciones internacionales sobre fiscalización de estupefacientes, el Comité necesita conocer los resultados de los trabajos de investigación pura y aplicada sobre la materia, pues más de una vez se ha visto obligado a aplazar sus decisiones por falta de datos suficientes sobre las notificaciones que se le han presentado. En la situación actual la actividad del Comité depende en gran medida de los datos que se reciben sobre los trabajos efectuados en el Addiction Research Center de los Estados Unidos de América y en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Michigan (Estados Unidos de América) y sobre los resultados de las investigaciones clínicas que en muchos casos se encarga de comunicarle el Committee on Drug Addiction and Narcotics del National Research Council de los Estados Unidos de América. Todas las instituciones citadas están sobrecargadas de trabajo y, aunque procuran dar prioridad a las peticiones concretas de información que les hace el Comité de Expertos, no siempre han podido facilitar a tiempo los datos necesarios para que el Comité pudiera tomar su decisión con la debida rapidez, y la utilidad preventiva de las medidas de fiscalización internacional se ha resentido de esos retrasos. Para mejorar esta situación será necesario encontrar el medio de ampliar las investigaciones conforme se ha indicado y de emprender en otras partes del mundo trabajos del mismo género.

El Comité hace constar otra vez que las toxicomanías afectan a gran número de personas en muchas regiones del mundo y constituyen, por

tanto, un grave problema internacional de salud pública. Las investigaciones sobre ese problema no han recibido, sin embargo, toda la ayuda que merecen en vista de su importancia y el Comité recomienda encarecidamente que se intensifiquen y se amplíen los estudios sobre la acción de los estupefacientes y sobre otros aspectos de las toxicomanías. Entre las investigaciones que podrían iniciarse o ampliarse están las siguientes :

Investigaciones fundamentales sobre la acción de las drogas toxicomanígenas y sobre el mecanismo de la toxicomanía. Para estos estudios deberían emplearse las técnicas propias de todas las disciplinas pertinentes, como la farmacología, la psicología experimental, la bioquímica y la neurofisiología ;

Epidemiología de las toxicomanías, materia que hasta la fecha apenas se ha estudiado ;¹

Evaluaciones practicadas con el rigor necesario sobre los programas de tratamiento de los toxicómanos ;

Estudios sobre el establecimiento y la normalización de métodos para evaluar los efectos toxicomanígenos en los animales ;

Evaluaciones clínicas de los nuevos medicamentos desde el punto de vista de su acción analgésica, de sus efectos secundarios y de la posible aparición de tolerancia y dependencia física consiguientes a su uso en las condiciones normales de la práctica clínica ;

Reunión, clasificación y difusión de datos sobre todos los problemas relacionados con las toxicomanías. Los documentos de la serie « Coded information on narcotics »² representan un primer paso hacia ese fin.

5. Transporte de estupefacientes en los botiquines de las aeronaves que realizan vuelos internacionales

Se ha señalado a la atención del Comité un informe sobre la aplicación de medidas eficaces contra el abuso de los estupefacientes y sobre las normas que convendría seguir para el uso y el transporte de opiáceos y de otras drogas de naturaleza semejante en los botiquines de primeros auxilios de las aeronaves que hacen vuelos internacionales. El Comité hace suyas las conclusiones y las propuestas formuladas en ese informe pero entiende que la morfina no debe administrarse por vía oral y que convendría examinar de nuevo la posología de esa droga con objeto de reducir la dosis a 10 mg

¹ Véase a este respecto Asistencia médica y social a los toxicómanos. Informe de un Grupo de Estudio (1957) *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 131.

² Citada con el título de « Información clasificada sobre estupefacientes » en el 9º Informe del Comité de Expertos en Drogas Toxicomanígenas (1959) *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 160, 14

por ampolla. El Comité opina, además, que debe haber en los citados botiquines un preparado antagónico de la morfina (la nalorfina, por ejemplo), y que el personal autorizado para usarlo debe recibir durante su formación instrucción sobre las indicaciones de esa clase de preparados.

6. Proyecto de Convención Unica sobre Estupefacientes

6.1 *Listas y alcance de la fiscalización*

El Comité toma nota con satisfacción de que en la redacción del Proyecto de Convención Unica,¹ se ha tenido presente el principio enunciado en la sección 3 del presente informe, es decir que el criterio fundamental para determinar la naturaleza y el alcance de las medidas de fiscalización es el peligro para la colectividad. Las listas I a IV en las que las diferencias de grado entre las medidas de fiscalización previstas para las distintas drogas se fundan en el peligro que presenta su uso están, al parecer, inspiradas en esa consideración.

6.2 *Lista II*

Teniendo en cuenta sus anteriores conclusiones y las correspondientes recomendaciones del Director General de la Organización Mundial de la Salud el Comité hace constar que la norcodeína² y el propoxifeno³ deberían incluirse en la Lista II.

El Comité señala asimismo, respecto de las sustancias enumeradas en la citada Lista II, que sería preferible no hacer uso de las excepciones previstas en el párrafo 7 del Artículo 41 más que en los casos que se especifican en el inciso c) del párrafo 1 y en los párrafos 2, 4 y 5 del mencionado Artículo.

6.3 *Lista III*

El Comité ha tomado nota de la resolución 5 (XIV)⁴ de la Comisión de Estupefacientes, por la que se invita a la Organización Mundial de la Salud a que revise la Lista III del tercer proyecto de Convención Unica, y ha deliberado sobre cada una de las preparaciones que se proyecta incluir provisionalmente en esa lista, en la que figuran todas las preparaciones exentas de fiscalización por disposición expresa de la Convenciones de 1925 y 1951 o por decisión del Comité de Higiene de la Sociedad de Naciones en cumplimiento del Artículo 8 de la Convención de 1925.

¹ Naciones Unidas, Comisión de Estupefacientes, Convención Unica sobre Estupefacientes (tercer proyecto) (documento multicopiado E/CN.7/AC.3/9)

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1959, **160**, 5 (sección 2.3)

³ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1958, **142**, 7 (sección 5.1.3)

⁴ Naciones Unidas, Comisión de Estupefacientes (1959) *Informe sobre 14º periodo de sesiones* (27 abril-15 mayo 1959), Ginebra, pág. 13 (documento E/3254-E/CN.7/376)

Teniendo en cuenta el contenido de esas preparaciones en posibles sustancias toxicomanígenas y en otros agentes terapéuticos, y el estado actual de los conocimientos médicos y de las prácticas terapéuticas, el Comité opina que sólo deben seguir exentas de fiscalización las preparaciones que no presenten ningún peligro para la salud pública y de las que no sea fácil separar el agente toxicomanígeno. Inspirándose en ese criterio, el Comité recomienda que sigan exentas de fiscalización las preparaciones siguientes :

Preparaciones enumeradas en la Lista II y susceptibles de aplicación terapéutica normal.

Preparaciones de cocaína o de morfina que no contengan más de un 0,1 % de cocaína o un 0,2 % de morfina asociadas a una sustancia activa.

Polvo de Dover, Farmacopea austriaca VIII - 1906.

Pulvis Doveri (Pulvis Opii et Ipecacuanhae Comp.) Deutsches Arzneibuch 6.

Pulvis Ipecacuanhae compositus (Polvo de Dover) Farmacopea británica, 1914. Farmacopea británica, 1932.

6.4 *Lista IV*

El Comité hace constar otra vez¹ que la inscripción de una sustancia en la Lista IV es a su entender una medida grave, ya que, con arreglo a los textos en vigor, supone la absoluta prohibición de usar esa sustancia. Cuando el peligro de que haya abusos sea grande, esa prohibición puede estar justificada si la droga es necesaria desde el punto de vista médico y si ha caído en desuso para otros fines. En cualquier caso, conviene sopesar muy detenidamente los riesgos y las posibles ventajas terapéuticas y restringir lo menos que se pueda el arsenal medicamentoso puesto a disposición del facultativo. Cuando haya motivo para pensar que una droga es particularmente peligrosa para la colectividad como ocurre con la diacetilmorfina (heroína), los organismos internacionales competentes pueden seguir recomendando que se prohíba o se limite su uso incluso en los casos en que esté justificado, pero esas decisiones no deberán tener obligatoriedad.

El Comité desearía a ese respecto que se tuvieran presentes las repetidas indicaciones que ha hecho acerca de la diacetilmorfina en sus informes^{2, 3, 4} anteriores y reitera su parecer sobre la posibilidad de sustituir ese peligroso

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1959, **160**, 12 (sección 10.1)

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1956, **102**, 5 (sección 3.1)

³ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1957, **116**, 5 (sección 4.1)

⁴ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1958, **142**, 5 (sección 4.1)

agente toxicománigeno por otras sustancias. La considerable disminución registrada en la producción de esa droga y el pequeño número de países que no están dispuestos a declarar ilegal su empleo indican, por lo demás, que la recomendación formulada en favor de la prohibición por la Comisión de Estupefacientes del Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas ¹ ha tenido aceptación muy general.

¹ Naciones Unidas, Consejo Económico y Social (1955) Comisión de Estupefacientes. *Informe sobre el décimo período de sesiones (18 abril - 13 mayo 1955) Anexo B*, pág. 4. (Documento multicopiado E/2768-E/CN.7/303)

Anexo**ENSAYO DE DISOCIACION DEL PODER ANALGESICO,
DE OTRAS PROPIEDADES SEMEJANTES A LAS DE LA MORFINA
Y DE LA APTITUD PARA PROVOCAR DEPENDENCIA FISICA**

Entre las numerosas sustancias sintetizadas para este ensayo, la fenazocina¹ y el levofenacilmorfano² reúnen parte de las condiciones necesarias. La primera tiene un poder analgésico diez veces mayor que el de la morfina en el ratón y de tres a siete veces mayor en el hombre, según el modo de administración y la indicación terapéutica. Las proporciones correspondientes son en el caso del levofenacilmorfano de 25 : 1 en el ratón y de 5 : 1 como mínimo en el hombre. La frecuencia de los efectos secundarios es baja en los dos casos.

Para evaluar la actividad toxicomanígena de la fenazocina y del levofenacilmorfano, se determinaron los siguientes extremos :

1) la actividad de ambas sustancias en lo que respecta a sus efectos morfínicos, por comparación con la morfina.

2) su aptitud para suprimir los síntomas de abstinencia en los casos de morfinomanía, cuando se las administraba durante 24 horas en sustitución de la morfina.

3) su aptitud para « mantener la toxicomanía », cuando se las administraba en vez de la morfina durante diez días a morfinómanos. Esta determinación se hizo observando la naturaleza y la intensidad de los fenómenos de abstinencia durante la sustitución y después de la supresión repentina de cada sustancia ; y

4) su aptitud para provocar dependencia física (experiencias de « toxicomanía directa ») cuando se las administraba en dosis crecientes y durante

¹ Denominación común internacional de la 1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-hidroxi-6,11-dimetil-3-fenetil-2,6-metano-3-benzazocina (llamada también 2'-hidroxi-5,9-dimetil-2-fenetil-6,7-benzomorfanó). Para el ensayo se usó el bromhidrato, al que se dio el número de clave NIH-7519

² Denominación común internacional del (—)-3-hidroxi-N-fenacilmorfano ; para el ensayo se usó el metanosulfonato, al que se dio el número de clave NIH-7525

periodos de tiempo variables (de 19 a 127 días) a morfinómanos curados que se prestaron voluntariamente a la prueba. Se observaron con este objeto la naturaleza y la intensidad de los fenómenos de abstinencia después de la supresión repentina de las drogas ; en algunos casos se precipitó la aparición de los fenómenos de abstinencia administrando de 2 a 5 mg de nalorfina.

Todas las drogas usadas se administraron por vía subcutánea. Con fines de verificación se recurrió a la administración de placebos y se procuró que las personas que participaban en la experimentación ignorasen la naturaleza de los agentes que se les administraban y no pudieran obtener otras drogas que las empleadas.

Las dos sustancias ensayadas resultaron ser más activas que la morfina desde el punto de vista de los efectos subjetivos de tipo morfínico ; 1 mg de fenazocina resultó desde ese punto de vista equivalente a 3,25 mg de sulfato de morfina y 1 mg de levofenacilmorfano a 6,1 mg de morfina. Tomando como criterio de evaluación la constricción pupilar, se confirmaron en ambos casos las equivalencias calculadas a base de los efectos subjetivos. También se comprobó que las dos sustancias ensayadas eran más eficaces que la morfina para suprimir los fenómenos de abstinencia en experiencias de sustitución de 24 horas ; para estos fines 1 mg de fenazocina resultó equivalente a 8,15 mg de morfina y 1 mg de levofenacilmorfano equivalente a 9,1 mg de morfina, Ambas drogas « mantuvieron la toxicomanía », toda vez que los síntomas de abstinencia desaparecieron totalmente en el curso de los periodos de sustitución de diez días y reaparecieron inequívocamente después de la supresión de los dos substitutivos ; ello no obstante, el síndrome fue más benigno de lo que habría podido esperarse en el caso de la morfina.

Las dos drogas provocaron un estado de dependencia física manifestado por la precipitación de un síndrome inequívoco de abstinencia después de la administración de nalorfina durante las experiencias de « toxicomanía directa » practicadas con cada una de las sustancias, y por la aparición de síntomas inconfundibles de abstinencia, a la supresión. Cualitativamente, esos síntomas fueron idénticos a los provocados por la supresión de la morfina, pero su intensidad fue manifiesta y significativamente menor que la observada en el caso de esta droga cuando las cantidades administradas eran equivalentes. Así, por ejemplo, en una experiencia en la que se administró a ocho personas morfina por espacio de 19 a 21 días y, después fenazocina y levofenacilmorfano durante sendos periodos de igual duración, la medición de la intensidad media total de los síntomas de abstinencia durante el periodo de observación de diez días (escala TAS-10) arrojó los siguientes valores : morfina, $198,1 \pm 16,3$ ¹ « puntos por día » ; fenazocina, $151,8 \pm 12,9$, y levofenacilmorfano, $145,9 \pm 10,8$.

¹ Error tipo de la media

El objeto del ensayo era, como queda dicho, disociar la actividad analgésica de otras propiedades análogas a las de la morfina¹ y de la aptitud para provocar dependencia física. Lo que se consiguió con las dos sustancias descritas fue disociar en parte la actividad analgésica y otras propiedades análogas a las de la morfina, de la aptitud para provocar dependencia física, puesto que, por comparación con la morfina, esta última propiedad se acentuó y las mencionadas en primer lugar se atenuaron. Ese resultado parece indicar que el uso de las sustancias en cuestión ofrece un margen de seguridad mayor, particularmente en caso de administración prolongada.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1958, **142**, 5 (sección 4.2.1)